

DE19619373 A1
**Neue Substanzbibliothek und damit hergestellte supramolekulare
Komplexe**
Hoechst AG

Abstract:

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Substanzbibliothek, ein Verfahren zu deren Herstellung, ein Verfahren zur Herstellung von supramolekularen Komplexen unter Verwendung dieser Substanzbibliothek und die Verwendung der mittels der Substanzbibliothek hergestellten supramolekularen Komplexe sowie die Verwendung der Substanzbibliothek selbst.

**NOVEL SUBSTANCE LIBRARY AND SUPRAMOLECULAR COMPLEXES
PRODUCED THEREWITH**

Hoechst Research & Technology Deutschland GmbH & Co. KG

Abstract (EN):

The invention relates to a substance library, a process for the production thereof, a process for the production of supramolecular complexes using said substance library, the use of said supramolecular complexes produced using the substance library, and the use of the substance library itself.



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ **Offenlegungsschrift**
⑯ **DE 196 19 373 A 1**

⑯ Int. Cl. 6:
C07H 21/00
C 07 H 1/00
C 07 B 61/00
B 01 D 15/08
G 01 N 33/50
// B01J 31/02,31/06

⑯ Aktenzeichen: 196 19 373.7
⑯ Anmeldetag: 14. 5. 96
⑯ Offenlegungstag: 20. 11. 97

DE 196 19 373 A 1

⑯ Anmelder:
Hoechst AG, 65929 Frankfurt, DE

⑯ Erfinder:
Miculka, Christian, Dr., 65929 Frankfurt, DE;
Windhab, Norbert, Dr., 65795 Hattersheim, DE;
Quinkert, Gerhard, Prof. Dr., 61479 Glashütten, DE;
Eschenmoser, Alibert, Prof. Dr., Küsnacht, CH

⑯ Neue Substanzbibliothek und damit hergestellte supramolekulare Komplexe

⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft eine Substanzbibliothek, ein Verfahren zu deren Herstellung, ein Verfahren zur Herstellung von supramolekularen Komplexen unter Verwendung dieser Substanzbibliothek und die Verwendung der mittels der Substanzbibliothek hergestellten supramolekularen Komplexe sowie die Verwendung der Substanzbibliothek selbst.

DE 196 19 373 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Substanzbibliothek, ein Verfahren zu deren Herstellung, ein Verfahren zur Herstellung von supramolekularen Komplexen unter Verwendung dieser Substanzbibliothek und die Verwendung der mittels der Substanzbibliothek hergestellten supramolekularen Komplexe sowie die Verwendung der Substanzbibliothek selbst.

Kombinatorische Strategien sind wichtige Ansätze in der Suche nach neuen Wirkstoffen, besonders im Hinblick auf die Auffindung von Leitstrukturen sowie deren Optimierung: Man synthetisiert Ensembles strukturell verwandter Verbindungen simultan und meist automatisiert; die hierbei anfallenden Gemische (sog. Bibliotheken) enthalten Hunderte, Tausende oder gar Millionen von Einzelverbindungen in jeweils geringer Menge. Wird im Gemisch die Wirksamkeit einer Komponente durch Screening nachgewiesen, so beschränkt sich die weitere Tätigkeit des Chemikers auf die Bestimmung der Identität, da das Syntheseprotokoll ja bekannt ist.

Waren es anfangs vornehmlich Substanzbibliotheken linear konstituierter Moleküle wie Peptide [K. S. Lam, S. E. Salmon, E. M. Hersh, V. J. Hruby, W. M. Kazmierski, R. J. Knapp, *Nature* 1991, 354, 82–84], so sind es neuerdings die vor allem im Wirkstoffbereich wichtigen "kleinen" Moleküle wie Heterocyclen [L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* 1996, 96, 555–600], die im Mittelpunkt des Interesses stehen. Ziel ist die Erzeugung von molekularer Diversität, um die Auffindung von Leitstrukturen bzw. deren Optimierung zu beschleunigen.

Das Charakteristikum der herkömmlichen kombinatorischen Chemie ist, daß die Synthese unter kinetischer Kontrolle abläuft und daß die Variation durch Synthese von der Selektion getrennt ist. Dies betrifft die *in vitro*-Evolution von RNA-Aptameren [J. R. Lorsch, J. W. Szostak, *Nature* 1994, 371, 31–36.] ebenso wie die Rezeptorsuche mit kombinatorischen Methoden [Y. Cheng, T. Suenaga, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 1813–1814], dabei wurden zwei kurze Peptidbibliotheken an einem Steroidgerüst aufgebaut und damit irreversibel verknüpft.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, durch Bereitstellung einer neuen Art von Substanzbibliothek die Zahl der Bindungsstellen für die mittels einer Substanzbibliothek auf deren Bindungseigenschaften untersuchten Liganden bzw. Substratmoleküle durch reversible Kombination jeweils zweier oder mehrerer gleicher oder verschiedener in der Substanzbibliothek enthaltenen molekularen Spezies gegenüber herkömmlichen Substanzbibliotheken um Größenordnungen zu erhöhen, wobei die Kombination der in der Substanzbibliothek enthaltenen molekularen Spezies erst in Gegenwart des zu untersuchenden Substratmoleküls über die entsprechenden bindenden Wechselwirkungen mit den molekularen Spezies erfolgen soll.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, supramolekulare Komplexe bereitzustellen, welche durch die Kombination der in der Substanzbibliothek enthaltenen molekularen Spezies und durch die bindenden Wechselwirkungen mit dem zu untersuchenden Substratmolekül entstehen.

Derartige Substanzbibliotheken und solche supramolekularen Komplexe sollten sich zur Herstellung von Arzneiwirkstoffen, Pflanzenschutzwirkstoffen, Katalysatoren oder zur Diagnose von Krankheiten eignen.

Die eingangs gestellte Aufgabe wird gelöst durch eine

Substanzbibliothek, erhältlich durch Koppelung von verschiedenen oder gleichen molekularen Spezies, welche vorzugsweise in einer Substanzbibliothek enthalten sind, an ein molekulares Paarungssystem.

5 Mittels der Substanzbibliothek gemäß der vorliegenden Erfindung lassen sich supramolekulare Komplexe dadurch herstellen, daß man die Substanzbibliothek einer Wechselwirkung mit einem Substrat aussetzt und den dabei gebildeten supramolekularen Komplex identifiziert und gegebenenfalls isoliert.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft demgemäß auch die Bereitstellung eines so hergestellten supramolekularen Komplexes, der sich beispielsweise zur Herstellung von Arzneistoffen, Pflanzenschutzwirkstoffen, Katalysatoren, zur Diagnose von Krankheiten sowie der Herstellung von entsprechenden Diagnose-Kits eignet.

15 In gleicher Weise ist auch die Vorstufe dieser supramolekularen Komplexes, nämlich die erfindungsgemäße Substanzbibliothek zur Herstellung von Arzneistoffen, Pflanzenschutzwirkstoffen, Katalysatoren und zur Diagnose von Krankheiten einschließlich zur Herstellung der entsprechenden Diagnose-Kits geeignet.

20 Im folgenden werden die vorgenannten oder nachfolgend zur Erläuterung der Erfindung sowie in den Patentansprüchen verwendeten allgemeinen Begriffe definiert.

25 Molekulare Spezies: Beispielsweise linearkonstituierete Moleküle wie Peptide, insbesondere Proteine, Peptoide, lineare Oligo- oder Polysaccharide, Nukleinsäuren und deren Analoga, oder beispielsweise Monomere wie Heterocyclen, insbesondere Stickstoffheterocyclen, oder nichtlinearkonstituerte Moleküle wie verzweigte Oligo- oder Polysaccharide oder auch Antikörper.

30 Supramolekularer Komplex: Entsteht durch Assoziation von zwei oder mehreren molekularen Spezies, die durch nicht-kovalente Kräfte zusammengehalten werden.

35 Paarungssysteme: Supramolekulare Systeme nicht-kovalenter Wechselwirkungen, die durch Selektivität, Stabilität und Reversibilität gekennzeichnet sind und deren Eigenschaften bevorzugt thermodynamisch, wie z. B. durch Temperatur, pH-Wert, Konzentration, beeinflußt werden. Beispiele sind bevorzugt Pyranosyl-RNA, CNA, DNA, RNA, PNA.

40 Wechselwirkungen sind bevorzugt Wasserstoffbrücken, Salzbrücken, Stapelung ("Stacking"), Metallligandierungen, Charge-Transfer-Komplexe und hydrophobe Wechselwirkungen.

45 Substanzbibliothek: Ensemble von sich strukturell unterscheidenden Verbindungen, bevorzugt oligomere oder polymere Peptide, Peptoide, Saccharide, Nucleinsäuren, Ester, Acetale oder Monomere wie Heterocyclen, Lipide, Steroide.

50 Substrat: Moleküle, bevorzugt Arzneistoffe und Pflanzenschutzwirkstoffe, Metaboliten, physiologische Botenstoffe, Derivate von Leitstrukturen, Substanzen, die im menschlichen oder tierischen Körper im Fall von krankhaften Veränderungen produziert oder im erhöhten Maß produziert werden, Übergangszustandanaloga oder auch Peptide, insbesondere Proteine, Peptoide, lineare Oligo- oder Polysaccharide, Nukleinsäuren und deren Analoga, oder beispielsweise Monomere wie Heterocyclen, insbesondere Stickstoffheterocyclen, oder nichtlinearkonstituerte Moleküle wie verzweigte Oligo- oder Polysaccharide oder auch Antikörper sowie Substanzbibliotheken.

55 Übergangszustandanaloga: Molekulare synthetische Spezies, die dem anzunehmenden Übergangszustand ei-

ner chemischen Reaktion strukturell ähnlich, aber im Gegensatz dazu stabil sind.

Identifizierung kann Isolierung oder Charakterisierung des supramolekularen Komplexes beinhalten, bevorzugt aber Unterscheidung anhand der besonderen Eigenschaften des supramolekularen Komplexes aus an Paarungssystemen gekoppelten Substanzbibliotheken und Substrat, bevorzugt unterschiedliches chromatographisches, elektrophoretisches, spektroskopisches oder Signal- (Markierungs-) Verhalten im Vergleich zu nicht-komplexierten Spezies oder durch kovalente (chemische) Fixierung der an der Komplexbildung beteiligten Spezies.

CNA: Cyclohexylnucleooligo-Amid; stellt eine synthetische Variante der DNA-Struktur dar, bei welcher das Phosphat-Zucker-Rückgrat durch 2-(3-Aminocyclohexyl)-ethansäureeinheiten ersetzt ist, wobei die Einheiten peptidartig miteinander verknüpft sind und die 3-Amino-Cyclohexylsubstituenten in Position 4 jeweils mit einer Nukleobase versehen sind.

Vorzugswise zeichnet sich die Substanzbibliothek gemäß der vorliegenden Erfindung dadurch aus, daß das Paarungssystem aus einem längeren und zwei kürzeren Basensträngen besteht, wobei die beiden kürzeren Stränge an unterschiedlichen Stellen komplementär zum längeren Strang, jedoch zueinander nicht komplementär sind und wobei im Falle der Basenpaarung mit dem längeren Strang zwischen den kurzen Strängen eine Lücke von wenigstens einer Base verbleibt, während im Bereich dieser Lücke entsprechend deren Größe auf dem längeren Strang mindestens eine Base ungepaart bleibt, wobei jeweils diejenigen Basen der beiden kürzeren Stränge, die sich am Anfang bzw. am Ende der Paarungslücke befinden, über einen Linker mit jeweils einer molekularen Spezies verknüpft sind, während mindestens eine der ungepaarten Basen des längeren Stranges mit einer molekularen Spezies über einen Linker verknüpft ist.

Peptide unterschiedlicher Eigenschaften können beispielsweise durch Verknüpfung mit paarenden Oligonucleotid-Enden kontrolliert zu Zweier- oder Dreiergruppen reversibel zusammentreten. Damit werden im Experiment durch die Vielzahl von Kombinationsmöglichkeiten um Größenordnungen mehr verschiedene Bindungsstellen erzeugt, als Peptide synthetisiert wurden.

Die Verwirklichung des Prinzips der kombinatorischen Variation und Selektion unter thermodynamischer Kontrolle sowie deren Verknüpfung stellt einen elementaren Technologiesprung in der kombinatorischen Methodik dar: Erst in Gegenwart des Substrats bildet sich durch Kombination der zugehörige Rezeptor.

Dieser Rezeptor reagiert somit auf die Gegenwart des Substrats: Setzt man dieses einem Antigen gleich, so kann das vorliegende System in Analogie als "künstliches Immunsystem" betrachtet werden.

Die Natur hat eine bemerkenswerte Anzahl von Molekülen hervorgebracht, welche die komplexen Prozesse der lebenden Organismen ausführen – von der Immunantwort und Katalyse bis zur Signalübertragung. Dabei greift sie auf eine breite kombinatorische Bibliothek von Vorläufermolekülen zurück und überprüft diese auf die gewünschten Eigenschaften. Das wahrscheinlich bedeutendste Beispiel für diese Strategie stellt das Immunsystem dar, welches eine enorme molekulare Diversität erzeugen kann und diese auf hochaffine und selektive Rezeptoren für fremde Antigene durchsucht. Auch das Zusammentreten an sich nicht oder nur

schwach bindender Moleküle zu einem stabilen Bindungskomplex ist ein in der Natur verbreitetes Prinzip (Heteromere [D. E. Clapham, *Nature* 51 996, 379, 297–299]), dessen Bedeutung für die Anwendung in der kombinatorischen Chemie noch nicht erkannt wurde.

Fig. 1 zeigt schematisch den Aufbau und den Ablauf der Bildung eines solchen Rezeptors: An einem beispielweise aus 13 Monomerbausteinen aufgebauten Oligonucleotid wird über eine Linkereinheit eine kurze Peptidkette (als Bibliothek) am Mittelbaustein kovalent angebunden. Analog wird an den beiden Endeinheiten der kurzen Oligonucleotide aus 6 Monomereinheiten vorgegangen.

Wird nun diesen drei Einheiten das Substrat (Ellipse) angeboten, so setzt ein Wettbewerb um die beste Bindung der Peptidteile an das Substrat ein: Die Paarung zwischen den Oligonucleotiden sorgen für räumliche Annäherung der peptidischen Teile. Entscheidend ist die Reversibilität der Einzelschritte, wodurch die einzelnen Peptidbereiche solange ausgetauscht werden, bis der stabilste Komplex gefunden wurde. Dieser unter thermodynamischer Kontrolle ablaufende Vorgang entspricht einem selbsttäglichen experimentellen "Molecular Modelling". In einem solchen Experiment wird tatsächlich die Gesamtheit der möglichen transient auftretenden Kombinationen der drei Bibliotheken der Selektion unterworfen. Dieser Austauschvorgang ist temperaturabhängig, d. h. bei höherer Temperatur werden die einzelnen Stränge öfter ausgetauscht, zugleich werden aber auch die Wechselwirkungen der Peptidteile mit dem Substrat schwächer.

Nach Einfrieren des Gleichgewichts, kovalentes Cross-Linking der Paarungspartner, Isolierung und Dekomplexierung wird der Rezeptor in freier Form erhalten.

Es wurde daher ein Verfahren zur Herstellung supramolekularer Komplexe ausgearbeitet, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungsbibliotheken an Paarungssysteme koppelt.

Durchführungsbeispiel

Als Paarungssystem wird die Pyranosyl-RNA verwendet (s. Fig. 2), deren Herstellung und Eigenschaften wohlbekannt sind [S. Pitsch, S. Wendeborn, B. Jaun, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 1993, 76, 2161–2183]. Ausgehend von D-Ribose und den Nucleobasen Adenin und Thymin werden wie darin beschrieben die koppungsfähigen Phosphoramidite hergestellt und mit einem Oligonucleotidsynthesizer die gewünschten Hexamer- bzw. Tridecamer-Sequenzen hergestellt. Das Hexamer hat die Sequenz 2'-ATTAAT*ATATAT, ein Hexamer hat die Sequenz 2'-T*TAATT-4', das andere Hexamer hat die Sequenz 2'-ATATAT*-4', wobei T* den Linker-Nucleotidbaustein darstellt. Der Linker-Nucleotidbaustein wird nach literaturbekannten Methoden ausgehend 3 vom Uracil-Nucleosid synthetisiert: Jodierung [W.-W. Sy, *Synth. Commun.* 1990, 20, 3391–3394], Umsetzung mit Propargylphthalimid, Hydrierung [K. J. Gibson, S. J. Benkovic, *Nucleic Acids Res.* 1987, 15, 6455–6467] liefert den gewünschten Baustein. Hydrazinolyse und Jodacetylierung des Oligonucleotides erfolgt wie in der Literatur beschrieben [T. Zhu, S. Stein, *Bioconjugate Chem.* 1994, 5, 312–315]. Als Verbindungsbibliotheken werden Tetrapeptide ausgehend von kommerziell erhältlichen Aminosäuremonomeren mit einem multiplen Peptidsynthesizer hergestellt, wobei N-termini-

nal als Linker-Einheit ein Cysteinrest vorgesehen wird. Man teilt die Bibliothek in drei Portionen und läßt in wässriger, gepufferter Lösung bei Raumtemperatur jeweils mit den zwei Hexamer-Sequenzen bzw. der Tridecamer-Sequenz zu den gewünschten Konjugaten reagieren, die mittels Reverse Phase-Chromatographie gereinigt werden [T. Zhu, S. Stein, *Bioconjugate Chem.* 1994, 5, 312–315]. Die Paarung der komplementären Einheiten wird anhand der Abnahme der UV-Extinktion im Paarungsexperiment nachgewiesen.

Die mit dem oben beschriebenen Verfahren unter thermodynamischer Kontrolle hergestellten und gekopelt unter thermodynamischer Kontrolle selektionierten supramolekularen Komplexe kommen dann zum Einsatz, wenn Moleküle oder Molekülbereiche erkannt werden sollen. Der Vorteil liegt darin, daß die immer gleichen Bibliotheken in Kombination immer neue Selektionsprobleme sehr schnell lösen können. Diese sind vor allem:

- a) Molekulare Erkennung biologisch relevanter Substanzen, d. h. Diagnostik. Gerade die Entwicklung diagnostischer Methoden muß mit der Vielfalt der zu erkennenden Substrate, wie Metaboliten oder z. B. sich ständig mutierenden Erregern, 25 Schritt halten, so daß der Nutzen dieses Verfahrens offensichtlich wird.
- b) Molekulare Erkennung biologisch relevanter Substanzen, d. h. Drug Design. Das beschriebene Verfahren erzeugt hochselektive supramolekulare 30 Komplexe, die ihrerseits an biologische Rezeptoren binden und Stoffwechselvorgänge beeinflussen. Auf der anderen Seite dienen die supramolekularen Komplexe als Rezeptoren in der Wirkstoffentwicklung, da mit ihrer Hilfe ein Wechselwirkungsprofil 35 der Wirkstoffe erstellt werden kann.
- c) Thermodynamisch kontrollierte Konstitution von katalytisch aktiven supramolekularen Komplexen z. B. dadurch, daß man im Sinne der Verwendung als katalytischer Antikörper [L. C. Hsieh-Wilson, X.-D. Xiang, P. G. Schultz, *Acc. Chem. Res.* 1996, 29, 164–170] Übergangszustandanaloga als 40 Substrate anbietet.

Patentansprüche

- 1. Substanzbibliothek, erhältlich durch Koppelung von verschiedenen oder gleichen molekularen Spezies an ein molekulares Paarungssystem.
- 2. Substanzbibliothek nach Anspruch 1, dadurch 50 gekennzeichnet, daß die molekularen Spezies in einer Substanzbibliothek enthalten sind.
- 3. Substanzbibliothek nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Paarungssystem eine Nukleinsäure ist.
- 4. Substanzbibliothek nach Anspruch 3, dadurch 55 gekennzeichnet, daß das Paarungssystem eine DNA ist.
- 5. Substanzbibliothek nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Paarungssystem eine RNA ist.
- 6. Substanzbibliothek nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Paarungssystem eine Pyranosyl-RNA ist.
- 7. Substanzbibliothek nach Anspruch 1 oder 2, dadurch 60 gekennzeichnet, daß das Paarungssystem eine PNA ist.
- 8. Substanzbibliothek nach Anspruch 1 oder 2, da-

durch gekennzeichnet, daß das Paarungssystem eine CNA ist.

9. Substanzbibliothek nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die molekularen Spezies linearkonstituierete Moleküle sind.

10. Substanzbibliothek nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die molekularen Spezies Peptide sind.

11. Substanzbibliothek nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die molekularen Spezies Peptioide sind.

12. Substanzbibliothek nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die molekularen Spezies Oligo- oder Polysaccharide sind.

13. Substanzbibliothek nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die molekularen Spezies Nukleinsäuren oder deren Analoga sind.

14. Substanzbibliothek nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die molekularen Spezies Monomere sind.

15. Substanzbibliothek nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Paarungssystem aus einem längeren und zwei kürzeren Basensträngen besteht, wobei die beiden kürzeren Stränge an unterschiedlichen Stellen komplementär zum längeren Strang, jedoch zueinander nicht komplementär sind und wobei im Falle der Basenpaarung mit dem längeren Strang zwischen den kürzeren Strängen eine Lücke von wenigstens einer Base verbleibt, während im Bereich dieser Lücke entsprechend deren Größe auf dem längeren Strang mindestens eine Base ungepaart bleibt, wobei jeweils diejenigen Basen der beiden kürzeren Stränge, die sich am Anfang bzw. am Ende der Paarungslücke befinden, über einen Linker mit jeweils einer molekularen Spezies gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 2 und 9 bis 14 verknüpft sind, während mindestens eine der ungepaarten Basen des längeren Stranges mit einer molekularen Spezies gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 2 und 9 bis 14 über einen Linker verknüpft ist.

16. Verfahren zur Herstellung eines supramolekularen Komplexes, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Substanzbibliothek gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15 einer Wechselwirkung mit einem Substrat aussetzt und den dabei gebildeten supramolekularen Komplex identifiziert und gegebenenfalls isoliert.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Substrat ein Peptid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Substrat ein Peptoid ist.

19. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Substrat ein Oligo- oder Polysaccharid ist.

20. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Substrat eine Nukleinsäure oder deren Analogon ist.

21. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Substrat ein Arzneistoff ist.

22. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Substrat ein Pflanzenschutzwirkstoff ist.

23. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Substrat ein Analogon eines oder

mehrerer Moleküle im Übergangszustand einer chemischen Reaktion ist.

24. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Substrat ein Metabolit ist.

25. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Substrat ein physiologischer Botenstoff ist.

26. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Substrat eine Substanz ist, welche im menschlichen oder tierischen Körper im Fall 10 von krankhaften Veränderungen produziert oder im erhöhten Maße produziert wird.

27. Supramolekularer Komplex, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 16 bis 26.

28. Verwendung eines supramolekularen Komplexes gemäß Anspruch 27 zur Herstellung eines Arzneiwirkstoffes.

29. Verwendung eines supramolekularen Komplexes gemäß Anspruch 27 zur Herstellung eines 20 Pflanzenschutzwirkstoffes.

30. Verwendung eines supramolekularen Komplexes gemäß Anspruch 27 zur Herstellung eines Katalysators.

31. Verwendung eines supramolekularen Komplexes gemäß Anspruch 27 zur Diagnose von Krankheiten.

32. Verwendung eines supramolekularen Komplexes gemäß Anspruch 27 zur Herstellung eines Diagnose-Kits.

33. Diganose-Kit enthaltend einen supramolekularen Komplex gemäß Anspruch 27.

34. Verwendung einer Substanzbibliothek gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 zur Diagnose von Krankheiten.

35. Verwendung einer Substanzbibliothek gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 zur Herstellung eines Diagnose-Kits.

36. Verwendung einer Substanzbibliothek gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 zur 40 Herstellung eines Katalysators.

37. Verfahren zur Herstellung einer Substanzbibliothek gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man molekulare Spezies, die verschieden oder gleich sein 45 können, an ein Paarungssystem koppelt.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

Fig. 1.



